

NEMO - EORTC-08112-LCG

Nintédanib comme traitement d'entretien du mésothéliome pleural malin (NEMO) : étude de phase II, en double aveugle, randomisée du Groupe sur le cancer du poumon de l'EORTC

Phase : II

Type d'essai : Académique / Institutionnel

Thème spécifique : Cancers Rares

Etat de l'essai : Ouvert

Objectif principal

Le principal objectif de la partie de phase II de cette étude est d'évaluer l'activité, en termes de survie sans progression, du nintédanib, par rapport à un placebo, comme « switch maintenance » (traitement de seconde ligne anticipée) après la première ligne de chimiothérapie chez des patients atteints d'un mésothéliome pleural malin (MPM) inopérable.

Objectifs secondaires

Évaluer l'activité du nintédanib par rapport au placebo en termes de survie globale (SG).

Évaluer l'activité du nintédanib par rapport au placebo en termes de temps jusqu'à l'échec du traitement.

Évaluer l'activité du nintédanib par rapport au placebo en termes de taux de réponse globale (TRG) selon les critères d'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides (RECIST) modifiés.

Évaluer la sécurité d'emploi du traitement selon les critères de terminologie communs pour les événements indésirables (CTCAE) version 4.0.

Résumé / Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude de phase II en double aveugle, multicentrique, randomisée, évaluant l'activité du nintédanib comme « switch maintenance » (traitement de seconde ligne anticipée) pour le MPM inopérable.

Les patients donneront leur consentement après la fin de la chimiothérapie de première ligne à base de platine (4 à 6

cycles) pour mésothéliome pleural malin après confirmation de l'absence de progression de la maladie et dans les 60 jours après la dernière administration de la chimiothérapie, et seront randomisés selon un rapport de 1/1 entre :

Bras A : Nintédanib 200 mg deux fois par jour.

Bras B : Placebo correspondant deux fois par jour.

Une réévaluation de la maladie sera réalisée toutes les 8 semaines au moyen d'une tomodensitométrie du thorax et de la partie supérieure de l'abdomen.

Les patients continueront le nintédanib/placebo jusqu'à la preuve objective de la progression, la survenue d'une toxicité incontrôlable, la décision du patient ou du médecin (en cas de progression symptomatique) ou jusqu'au décès.

Critères d'inclusion

- 1 Diagnostic histologique d'un mésothéliome pleural malin (MPM) inopérable.
- 2 Réponse ou maladie stable conformément aux critères RECIST modifiés après une chimiothérapie de première ligne à base de platine-pémétréxed pendant 4 à 6 cycles.
- 3 Dernière dose de la chimiothérapie à base de platine administrée dans les 60 jours (c.-à-d. que la randomisation doit avoir lieu dans les 60 jours après la dernière dose du dernier cycle de chimiothérapie à base de platine-pémétréxed).
- 4 Âge > 18 ans.
- 5 Indice de performance.
- 6 ECOG de 0-2.
- 7 Espérance de vie d'au moins 12 semaines selon l'avis de l'investigateur.
- 8 Fonction médullaire, hépatique et rénale adéquate, évaluée selon les exigences de laboratoire suivantes. Les analyses sont à effectuer dans les 7 jours avant le début de la première dose :
 1. Hémoglobine $\geq 9,0$ g/dL.
 2. Nombre de neutrophiles $\geq 1,5 \times 10^9/L$.
 3. Numération plaquettaire $\geq 100 \times 10^9/L$.
- 9 Fonction rénale adéquate :
 1. Créatinine sérique $\leq 1,5$ mg/dl ou ≤ 130 μmol ou débit de filtration glomérulaire (DFG) > 45 ml/min (si la créatinine sérique est supérieure à 1,5 mg/dl, la ClCr doit être ≥ 50 ml/min [soit selon la formule de CockcroftGault, soit déterminée par le recueil des urines de 24 heures]).
 2. Absence de protéinurie de grade 2 ou supérieur selon les critères CTCAE.
- 10 Bilirubine totale $\leq 1,5 \times$ LSN.
- 11 ALAT et ASAT $\leq 1,5 \times$ LSN pour les patients sans métastases hépatiques ou $\leq 2,5 \times$ LSN pour les patients avec des métastases hépatiques.
- 12 Phosphatase alcaline $\leq 4 \times$ LSN.
- 13 TP-INR (rapport international normalisé de TP) / PTT $\leq 1,5 \times$ LSN.
- 14 Capacité à comprendre et volonté de signer un consentement éclairé écrit. Avant l'inscription/la randomisation du patient, un consentement éclairé écrit doit être remis conformément aux recommandations de l'ICH/des BPC et aux réglementations nationales/locales.
- 15 Les femmes en âge de procréer doivent avoir un résultat négatif au test de grossesse sérique dans les 7 jours précédant la première dose du traitement de l'étude.
- 16 Les patients en âge de procréer / ayant un potentiel reproductif doivent utiliser des mesures contraceptives adéquates, telles que définies par l'investigateur, pendant la période du traitement de l'étude et pendant au moins 3 mois après le dernier traitement de l'étude. Les méthodes contraceptives hautement efficaces sont définies comme celles associées à un faible taux d'échec (c.-à-d. moins de 1 % par an) lorsqu'elles sont utilisées de manière régulière et correcte. Comme l'effet du nintédanib sur le métabolisme et sur l'efficacité des contraceptifs n'a pas été testé, les méthodes de contraception dites de barrière devront être utilisées comme seconde méthode de contraception, afin d'éviter toute grossesse.
- 17 Les femmes qui allaitent doivent interrompre l'allaitement avant la première dose du traitement de l'étude et jusqu'à 3 mois après le dernier traitement de l'étude.

Critères de non-inclusion

- 1 Traitement anticancéreux systémique antérieur, y compris un traitement cytotoxique ou un inhibiteur des points de contrôle immunitaires, pour le MPM, autre qu'un doublet de chimiothérapie à base de platine de première ligne.
- 2 Pneumonectomie extrapleurale antérieure (d'autres formes d'intervention chirurgicale antérieure, p. ex. une pleurectomie, sont acceptables).
- 3 Inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) antérieurs (p. ex. bévacicumab, sorafénib, etc.).
- 4 Patients chez qui, selon l'avis de l'investigateur, l'indice de performance a diminué de 2 niveaux ECOG (p. ex. indice de performance passant de 0 à 2 ou indice de performance de 1 à 3) entre le début et la fin de la chimiothérapie de première ligne.
- 5 Radiothérapie (à l'exception de la radiothérapie palliative) pendant l'étude ou dans les 3 semaines avant le début du médicament de l'étude.
- 6 Métastases cérébrales actives (p. ex. stables pendant < 4 semaines ; pas de traitement antérieur adéquat par radiothérapie ; symptomatiques, nécessitant un traitement par des antiépileptiques ; un traitement par dexaméthasone sera autorisé s'il est administré à une dose stable pendant au moins un mois avant la randomisation) ; les patients présentant des symptômes neurologiques suspects doivent passer une TDM/IRM du cerveau afin d'évaluer les métastases cérébrales.
- 7 Métastases leptoméningées.
- 8 Perte de poids significative (> 10 %) au cours des 6 dernières semaines avant le traitement dans l'essai actuel.
- 9 Ascite cliniquement significative préexistante et/ou épanchement pleural cliniquement significatif.
- 10 Infection active ou chronique par le virus de l'hépatite C et/ou B.
- 11 Complications hémorragiques actives ou antérieures qui empêcheraient un traitement antiangiogénèse, p. ex. : blessures et/ou interventions chirurgicales majeures au cours des 4 dernières semaines avant la randomisation avec une guérison incomplète de la plaie.
- 12 Aucune intervention chirurgicale prévue pendant la période de l'étude sous traitement.
- 13 Preuve ou antécédents de diathèse hémorragique ou coagulopathie.
- 14 Antécédents d'hémoptysie cliniquement significative au cours des 3 derniers mois (plus d'une cuiller à café de sang frais par jour).
- 15 Antécédents d'événement thrombotique majeur ou de saignement important cliniquement significatif au cours des 6 derniers mois.
- 16 Prédisposition héréditaire connue aux saignements ou à la thrombose.
- 17 Tumeurs situées au centre avec preuve radiographique (TDM ou IRM) d'invasion locale de vaisseaux sanguins importants ; les patients présentant une atteinte pleurale médiastinale typique avec mésothéliome restent éligibles.
- 18 Cancer cliniquement actif autre qu'un mésothéliome au cours des 5 années précédant le début du traitement de l'étude.
- 19 Preuve radiographique de tumeurs cavitaires ou nécrotiques.
- 20 Traitement avec d'autres médicaments expérimentaux ou traitement reçu dans un autre essai clinique interventionnel au cours des 4 dernières semaines avant le début du traitement ou en même temps que l'essai.
- 21 Utilisation impossible à arrêter d'un traitement anticoagulant (à l'exception de l'héparine à faible dose et/ou de l'héparine de rinçage si nécessaire pour l'entretien d'un dispositif intraveineux à demeure) ou un traitement antiplaquettaire (à l'exception d'un traitement chronique à faible dose par acide acétylsalicylique \leq 325 mg par jour).
- 22 Maladies cardiovasculaires cliniquement significatives (c.-à-d., hypertension non contrôlée par un traitement médical, angor instable, antécédents d'infarctus du myocarde au cours des 6 derniers mois, insuffisance cardiaque congestive de classe II de la New York Heart Association (NYHA), arythmie cardiaque grave, épanchement péricardique cliniquement significatif).
- 23 Toute situation clinique, psychologique, familiale, sociologique ou géographique instable ou qui pourrait compromettre la sécurité du patient et son respect du protocole de l'étude et du calendrier de suivi (ces conditions doivent être discutées avec le patient avant son enregistrement dans l'essai), p. ex. : Ulcères cliniquement actifs (tractus gastro-intestinal, peau).
- 24 Allergie connue ou suspectée à l'agent expérimental ou à tout agent donné en association dans cet essai.
- 25 Infections cliniquement graves nécessitant un traitement antibiotique systémique (p. ex., antiviral, antimicrobien, antifongique).

26 Toxicomanie, situations médicales, psychologiques ou sociales pouvant interférer avec la participation du patient à l'étude ou l'évaluation des résultats de l'étude.

27 Allergie au soja ou aux cacahuètes.

28 Patients incapables d'avaler des médicaments par voie orale, et toute maladie de malabsorption.

Calendrier prévisionnel

Lancement de l'étude : Février 2018

Fin estimée des inclusions : Décembre 2020

Nombre de patients à inclure : 116

Informations complémentaires

Recherche translationnelle : Dans cette étude, des échantillons de tissu tumoral fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE) et des échantillons de sang seront recueillis à différents moments et conservés dans une biobanque à des fins de recherche translationnelle future.

Etablissement(s) participant(s)

> Centre Hospitalier d'Avignon Henri Duffaut

(84) VAUCLUSE

Coordonnateur(s)

Dr. Sanjay POPAT

Royal Marsden NHS Foundation Trust - United Kingdom

Promoteur(s)

European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC

Dernière mise à jour le 24 juillet 2020
